

AGENT FOR IMPROVING DESORDER OF CIRCULATORY ORGEN**Publication number:** JP57021319**Publication date:** 1982-02-04**Inventor:** MATSUDA KAZUO; YONEZAWA YASUO; TOKUGAWA HIDEO**Applicant:** ZERIA PHARM CO LTD**Classification:****- international:** **A61K9/00; A61K31/12; A61K9/00; A61K31/12; (IPC1-7): A61K9/00; A61K31/12****- european:****Application number:** JP19800097335 19800715**Priority number(s):** JP19800097335 19800715**Report a data error here****Abstract of JP57021319**

PURPOSE: To prepare an agent for improving the disorder of the circulatory organs, having high stability to light, oxidation, heat, etc., soluble in water, and administrable by injection and orally, by using ubiquinone 50-cyclodextrin clathrate compound as an effective component.

CONSTITUTION: Ubiquinone 50-cyclodextrin clathrate compound which concerns with the energy producing system, is used as an effective component. Ubiquinone 50 is a substance existing exclusively in mitochondria and playing an important role to electron transfer. It is used e.g. as a remedy for cardiac insufficiency, senile cardiopathy, ischemic cardiopathy, etc. The short points of ubiquinone 50 for pharmaceutical preparation, e.g. instability, water-insolubility, etc., are eliminated by clathrating the compound with cyclodextrin. The cyclodextrin moiety of the clathrate is decomposed with alpha-amylase after administration, and the ubiquinone develops its activity. The clathrate compound is used as an agent for improving the disorder of the circulatory organs in the form of injection, liquid for internal use, tablet, etc.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑪ 日本国特許庁 (JP)

⑫ 特許出願公開

⑬ 公開特許公報 (A)

昭57-21319

⑭ Int. Cl.³
A 61 K 31/12
9/00

識別記号
ABN

庁内整理番号
6408-4C
7057-4C

⑮ 公開 昭和57年(1982)2月4日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑯ 循環器障害改善剤

東京都板橋区前野町4-13-31
第一福寿荘2号

⑰ 特 願 昭55-97335

⑱ 発 明 者 徳川英雄

⑲ 出 願 昭55(1980)7月15日

横浜市緑区美しが丘2-44-3

⑳ 発 明 者 松田和夫

㉑ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会社

上尾市大字小敷谷77-1 西上尾
第二団地1-27-102

東京都中央区日本橋小舟町10番
11号

㉒ 発 明 者 米沢保雄

㉓ 代 理 人 弁理士 山田恒光

明 細 書

1. 発明の名称

循環器障害改善剤

2. 特許請求の範囲

- 1) ユビキノン50-シクロデキストリン包接体を有効成分とする循環器障害改善剤。
- 2) 溶液状剤型とした特許請求の範囲第1)項記載の循環器障害改善剤。
- 3) 固形状剤型とした特許請求の範囲第1)項記載の循環器障害改善剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明はエネルギー産生系に関するユビキノン50-シクロデキストリン包接体 (Ubiquinone 50-Cyclodextrin inclusion compound) を有効成分とする循環器障害改善剤に関するものである。

従来、エネルギー産生系に関与する物質を投与するという循環器障害改善剤としては、ビタミンB群及びその誘導体、ATP (アデノシン三リン酸) とその前駆体、Cyt C (チトクロームC) 等が知られている。

本発明の有効成分であるユビキノン50-シクロデキストリン包接体のユビキノン50は、ミトコンドリアに局在して電子伝導に重要な役割を有する物質 (蛋白質、核酸、酵素、16, 183-194, 1972) であり、外来性に投与した場合、エネルギー産生系の障害に対してこれを賦活する効果を有する。又このような作用の他にも、現象的に、ビタミンE欠乏動物の貧血、筋ジストロフィーの治療効果、ビタミンA過剰投与による赤血球膜やリンソーム膜の不安定化の阻止作用、又未熟児赤血球膜の保護作用等 (生化学実験講座、13, 661-683, 1975, 東京化学同人) が報告されている。

臨床面においては、以下のことから確認、使用されている。即ち、心不全 (生化学実験講座、13, 661-683, 1975 東京化学同人)、老人心 (心臓、2, 695-704, 1970)、虚血性心疾患又は冠硬化 (Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, 281-298, 1977, Elsevier Scientific Publishing Company)、高血圧性心疾

患及びリウマチ性心疾患（臨床と研究、49、225 - 234、1972）、弁膜症（臨床と研究、53、251 - 254、1976）、又洞頻脈、不整脈、狭心症の治療に使用される β -受容体遮断剤による心収縮力低下の抑制（薬理と治療、5、3003 - 3010、1977）そして高血圧症の改善（臨床成人病、6、281 - 286、1976）、脳血管障害の改善（新薬と臨床、49、541 - 548、1970）などがある。更に今後、肝機能の改善が期待される。しかしながら、本物質は光により不安定で、空気中の酸素によっても酸化され易く、又融点が48℃と低いために製剤工程上問題がある。特に水に不溶性であるがために、内服液、注射剤等の液剤として用いる場合には人体にとって有害である界面活性剤を用いる可溶化手段しかない。

本発明の主成分であるユビキノン50-シクロデキストリン包接体は、光酸化、熱などにも安定であり、且つ水に可溶であり、上述の既存製剤の問題点をすべて解消するものである。

顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤とすることが可能であり、通常の製剤化手段によってこれらの剤型とすることができる。

本発明の有効成分であるユビキノン50-シクロデキストリン包接体は、ユビキノン50とシクロデキストリンとで包接体が形成されている。このシクロデキストリンとは、澱粉又は澱粉の加水分解物にシクロデキストリングリコシルトランスフェラーゼ（Cyclodextrin Glycosyl transferase: CGTase）を作用させて得られる物質であり、D-グルコピラノースが、7及び8個（夫々、 β -及び γ -体）環状に α -1,4結合した構造を有する。従って、体内に投与された後は体内の α -アミラーゼによってグルコースまで分解される極めて低毒性の物質である。

ユビキノン50-シクロデキストリン包接体は、例えば、飽和水溶液法としては β -シクロデキストリンまたは γ -シクロデキストリンの飽和水溶液を作り、この溶液に、ユビキノン50をエーテル、アセトンまたはイソオクタンもし

本発明の循環器障害改善剤の体内投与については後に詳述するが、注射、経口の両投与方法が可能であり、投与後、体内の α -アミラーゼによってユビキノン50-シクロデキストリン包接体のシクロデキストリン部分が分解されて、その主成分であるユビキノン50が活性発現を行うものである（*Advan. Carbo Hyd. Chem.*, 12, 189, 1957）。即ち、注射においては、血中の α -アミラーゼによってシクロデキストリンの分解が起り、また、経口投与においては腸内の α -アミラーゼによってシクロデキストリンの分解が起り、徐々にユビキノン50が放出された後、腸管吸収を受け、通常のユビキノン50としての活性を発現するものである。

製剤化においては、注射及び経口用の用途によって夫々剤型を決定すればよい。即ち、注射用としては、ユビキノン50-シクロデキストリン包接体を有効成分とする水溶液を用い、通常の注射剤製造方法に従って注射剤とすることができる。また経口用としては、液剤、錠剤、

くはそれらの種々混合比の液に溶解したものを添加し、4～6時間攪拌して得られる。

また、混練法としては、 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンに若干の水を加えてペースト状にし、これに予め規定しておいた包接当量のユビキノン50を飽和水溶液法と同様の有機溶媒に溶解したものを添加し、種々の混練機を用いて良く練り合わせることにによって、含水包接体を得ることができる。

上記の包接体を適当な冷溶剤（例えばエーテル）で洗浄すれば、未包接のユビキノン50が除去され、均一組成の可溶で安定な包接体を得られ、更に通気乾燥、減圧乾燥などの適当な乾燥法によって水分を含まないものとすることができる。

本発明で得られたユビキノン50-シクロデキストリン包接体をあらかじめ α -アミラーゼで処理し、シクロデキストリンを分解した後、遊離したユビキノン50を適当な有機溶媒、例えばエーテルで抽出し、275nmにおける吸収ス

ベクトルを測定することによってユビキノン50を定量することができる。

次にユビキノン50-シクロデキストリン包接体の投与量及び投与方法について説明する。

ユビキノン50-シクロデキストリン包接体は、静脈内注射、内服液、経口錠剤、顆粒剤、カプセル等の方法で投与され、成人の治療に用いられる場合、投与量は投与経路及び投与回数などによって異なるが、注射では1日0.1~0.2 mg/体重kgの範囲、経口剤では1日0.8~0.6 mg/体重kgの範囲が適当である。

ユビキノン50-シクロデキストリン包接体を注射製剤として用いるときは、単位投与量アンプル又はバイアルで供される。本製剤は、注射用蒸留水又は生理的食塩水に有効成分(Ubiquinone 50-Cyclodextrin包接体)を溶解する。防腐剤としてはp-ヒドロキシ安息香酸エチル等を用いる。

又経口投与剤とする場合には、錠剤、カプセル等の腸管からの吸収に適合する形態で投与さ

れる。体34g、 α -シクロデキストリン包接体54gが得られる。

上記製剤例1で得たユビキノン50-シクロデキストリン包接体を用いて以下の製剤例2,3,4を行った。

製剤例2(注射剤)

製剤例1で製造したユビキノン50-シクロデキストリン(α -型)包接体10gを0.85%生理食塩水1000 mlに溶解し、バイアルまたはアンプルに無菌的に分配、密封したうえ、窒素、ヘリウムなどの不活性ガスを封入して製剤とする。本製剤は1日4~6 mlを症状に応じて静脈内注射または筋肉内注射によって投与する。

製剤例3(錠剤、腸溶性錠剤)

以下の成分組成で通常の錠剤及び腸溶性錠剤の300個を製造した。

| | |
|------------------|-------|
| [A] 主剤(製剤例1の包接体) | 60g |
| 乳糖 | 1490g |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 1450g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10g |

ることが望ましい。又腸溶性顆粒剤とすることもできる。錠剤では、賦形剤として例えば蔗糖、乳糖、澱粉、セルロース、マンニット、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、カルボキシメチルセルロース、カルシウム等の一種、又はそれらを二種以上組み合わせることで添加することができ、滑沢剤としては例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等を添加することができる。又矯味剤、矯臭剤として、サッカリン、マンニット、クエン酸、グルコース、リンゴ酸などを含有させることができる。

次に本発明の製剤例を挙げて説明する。

製剤例1(主薬の調製)

β -シクロデキストリンまたは α -シクロデキストリンの飽和水溶液1000 mlに、ユビキノン50 30gをエーテルとアセトンの混合溶液(6:4)90 mlに溶かしたものを加え、混合し6時間攪拌することにより包接体が沈殿する。この沈殿物を風乾し、エーテル洗浄した後、減圧乾燥すると各々 β -シクロデキストリン包接

上記[A]の成分を各々計量し、よく混合し、このものを直接加圧して錠剤とする。あるいは練合の後、押し出し型造粒機を通して顆粒成形を行い、乾燥した後加圧して錠剤とする。また上記の方法で得られた錠剤に以下に示す[B]の基材を用いて通常の方法で被覆をほどこし、腸溶性の錠剤とすることができる。

[B] 酢酸フタル酸セルロース

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート

各適量

製剤例4(腸溶性カプセル剤)

以下の成分組成で腸溶性カプセル剤300個を製造した。

| | |
|------------------------|-------|
| [A] 主剤(製剤例1の包接体) | 60g |
| 乳糖 | 1490g |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 1450g |
| [B] 酢酸フタル酸セルロース | |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート | |
| 各適量 | |

上記[A]の成分を各々とり、よく混合した後、

常法に従って顆粒剤、細粒剤、散剤を製剤し、これを浮遊流動させながら、(B)の基材を用いて通常の方法で被覆をほどこす。この組成物をカプセルに充填して腸溶性カプセル剤とした。

次に、ユビキノン50-シクロデキストリン包接体の体内動態について行った試験について説明する。

試験例1 注射剤による血中へのユビキノン50の移行率

本発明の有効成分であるユビキノン50-シクロデキストリン包接体が、その薬効発現を行うためには、注射剤としての場合、血中アミラーゼによるシクロデキストリンの分解が起らなければならない。換言すると、ユビキノン50-シクロデキストリン包接体よりユビキノン50の放出が行われなければならない。

これを試験するために、家兎を用いて前記製剤例2によって得た包接体の注射剤を静脈内投与した後、各時間後のユビキノン50の血中濃度を測定した。

投与量：900mg/動物(3.9kg)

血中動態を観察した結果を第1図に示す。

試験例2

ユビキノン50-シクロデキストリン包接体を家兎に経口投与し、ユビキノン50の血中濃度を測定した。血中動態を観察した結果を第2図に示す。その結果は第2図に示す如く、ユビキノン50として同量を投与して比較した場合、従来の非包接ユビキノン50製剤に比し本発明の包接体によると血中濃度が約3倍に上昇することが確認された。

以上の試験例が示す如く、本発明の循環器障害改善剤の有効成分であるユビキノン50-シクロデキストリン包接体は、血管内投与及び経口投与において有効な形態で存在し、また経口投与では、通常の非包接ユビキノン50製剤の約3倍のバイオアベイラビリティを示し、極めて有用な薬物である。

試験例3

試験例1及び2において行った実験による薬

効は、ユビキノン50の作用であるところの運動負荷による異常心電図発生までの運動許容量の増加、運動負荷時に出現するST下降の範囲の縮小(基礎と臨床、1111, 1977)を血中のユビキノン50濃度に対応して示した。

試験例4

急性毒性試験

| 動物種 | 投与ルート | |
|-----|---------|----------|
| | 経口mg/kg | 静脈内mg/kg |
| 家 兎 | 7000 | 600 |

上記最大投与例で死亡例がなかった。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の包接体を注射により静脈内投与した場合のユビキノン50の血中濃度の動態を示すグラフ、第2図は本発明の包接体を家兎に経口投与した場合のユビキノン50の血中濃度の動態を、従来の非包接ユビキノン50製剤と比較して示したグラフである。

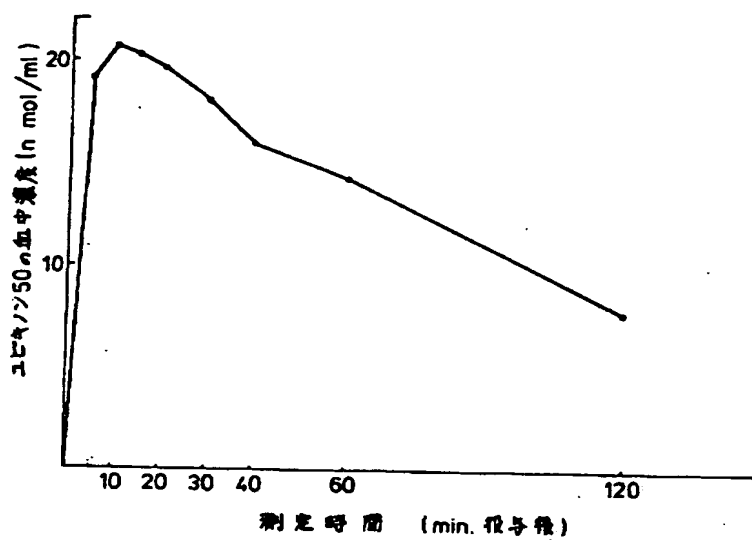
特 許 出 願 人

セリア新薬工業株式会社

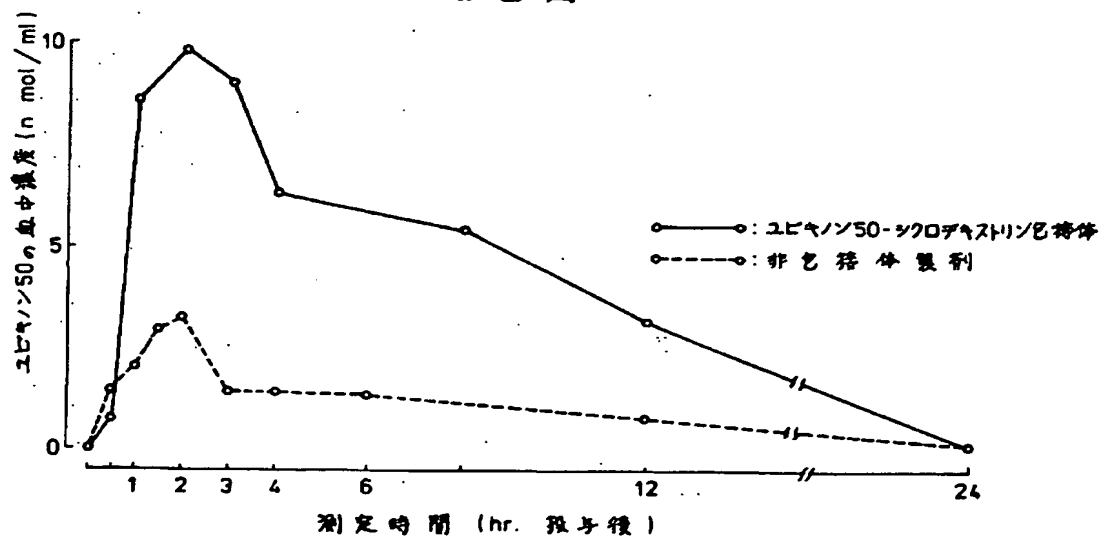
特許出願人代理人

山 田 恒 光

第 1 図



第 2 図



手 続 補 正 書

昭和55年8月15日

特許庁長官 川 原 能 雄 殿

1. 事件の表示

昭和55年特許願第97335号

2. 発明の名称

循環器障害改善剤

3. 補正をする者

特許出願人

東京都中央区日本橋小舟町10番11号

ゼリア新薬工業株式会社

4. 代 理 人

東京都千代田区内神田三丁目5番3号 矢野第二ビル

(6223) 弁護士 山 田 恒 光

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

発明の詳細な説明の欄の補正

(1) 第7頁第17行～第18行におけ

「安息香酸、エテル等」

を

「安息香酸エテル等」

と補正する。

(2) 第8頁第5行における

「セルロース、カルシウム等」

を

「セルロースカルシウム等」

と補正する。

以 上



BEST AVAILABLE COPY